

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-241298

(43)Date of publication of application : 28.08.2002

(51)Int.Cl.

A61K 35/78

A23L 1/30

A61K 35/64

A61K 35/72

A61P 3/10

(21)Application number : 2001-038641

(71)Applicant : NISSEI MARINE KOGYO KK

(22)Date of filing : 15.02.2001

(72)Inventor : NAKAJIMA OSAMU

ISHIDA SHUNKI

EN SEIKA

AOKI SHINYA

(54) COMPOSITION EFFECTIVE FOR REDUCING BLOOD GLUCOSE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a composition having a blood glucose reducing effect.

SOLUTION: This composition having blood glucose reducing effect contains Seisenryu (Cyclocarya palivrus (Batal) Ilzin skaya) as the principal ingredient.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 15.02.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 03.03.2004

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2002-241298
(P2002-241298A)

(43) 公開日 平成14年8月28日 (2002.8.28)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
A 6 1 K 35/78		A 6 1 K 35/78	C 4 B 0 1 8 D 4 C 0 8 7 J 4 C 0 8 8 V
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	B
審査請求 有 請求項の数 4 O L (全 6 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-38641 (P2001-38641)

(22) 出願日 平成13年2月15日 (2001.2.15)

(71) 出願人 391034422

日誠マリン工業株式会社
東京都渋谷区幡ヶ谷1丁目1番1号

(72) 発明者 中島 修

東京都多摩市桜ヶ丘4丁目43番20号

(72) 発明者 石田 舜規

東京都中野区上高田4丁目19番6-205号

(72) 発明者 食 世華

神奈川県相模原市古淵2丁目16番9-705号

(74) 代理人 100065385

弁理士 山下 稔平

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血糖降下を効果に有する組成物

(57) 【要約】

【課題】 血糖降下のある組成物を提供する。

【解決手段】 青錢柳を主成分とする血糖降下を効果に有する組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 青錢柳を主成分とすることを特徴とする血糖降下を効果に有する組成物。

【請求項2】 青錢柳を主成分とし、更に白僵蚕、山薬、地黄茎葉、黄精及び桑葉からなる群より選ばれる1以上の成分を含有することを特徴とする血糖降下を効果に有する組成物。

【請求項3】 更に、北耆葉、葛根、亜鉛酵母及びクロム酵母からなる群より選ばれる1以上の成分を含有することを特徴とする請求項1又は2に記載の血糖降下を効果に有する組成物。

【請求項4】 青錢柳：27.95wt%、白僵蚕：11.03wt%、山薬：8.82wt%、地黄茎葉：8.82wt%、黄精：5.88wt%、桑葉：5.88wt%、北耆葉：5.88wt%、葛根：5.15wt%、亜鉛酵母：14.71wt%及びクロム酵母：5.88wt%を含有することを特徴とする血糖降下を効果に有する組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は薬用或いは健康食品用として用いることが可能な血糖降下を効果に有する組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】生活習慣病といわれる糖尿病や高血圧症、脂血症や痛風などは、体質に加えて長年の生活習慣（食生活、運動不足、過労、ストレス）が関係している。なかでも、今や国民病とまでいわれるようになった糖尿病患者は推定で690万人（このうち病院や診療所へ通院している人は約180万人）ともいわれ、その予備軍まで含めると1370万人に及んでいる（厚生省・糖尿病実態調査より）。

【0003】かつては成人型糖尿病と呼ばれていたインスリン非依存型糖尿病（Ⅱ型）は、40歳以後の中高年齢層に罹患率が高く、4～5人に1人が罹病しているとみられ、糖尿病患者の95%を占める。

【0004】糖尿病はランゲルハンス島の機能が損傷し、インスリンの分泌不足で糖代謝の乱れを引き起こす内分泌疾患である。糖尿病は、血糖値のコントロールがうまくいかず、血糖が高かったり、不安定な状態が長く続くと、全身の血管や細胞が障害を受け糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、神経障害等の合併症が起る。糖尿病の本当の怖さはこの点にある。

【0005】この糖尿病は、血糖値をよい状態にコントロールして、合併症の発症を防ぐことができれば、健康を保つことができ、日常生活になんら不自由もなく、病気であることを感じさせないのである。

【0006】中医（中国医学）においては、糖尿病を消渴症といい、この消渴症を改善するものとして、中医においては従来よりカイコガ科の生薬（動物性）である白僵蚕が知られている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は白僵蚕よりも更に血糖降下作用の高い組成物を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、白僵蚕よりも更に血糖降下作用の高い成分を求め、研究を重ねた結果、青錢柳が効果が高いとの知見に至った。

【0009】即ち、本発明は、青錢柳を主成分とすることを特徴とする血糖降下を効果に有する組成物である。

【0010】また、本発明は、青錢柳を主成分とし、更に白僵蚕、山薬、地黄茎葉、黄精及び桑葉からなる群より選ばれる1以上の成分を含有することを特徴とする血糖降下を効果に有する組成物である。

【0011】また、本発明は、更に、北耆葉、葛根、亜鉛酵母及びクロム酵母からなる群より選ばれる1以上の成分を含有することを特徴とする上記組成物である。

【0012】また、本発明は、青錢柳：27.95wt%、白僵蚕：11.03wt%、山薬：8.82wt%、地黄茎葉：8.82wt%、黄精：5.88wt%、桑葉：5.88wt%、北耆葉：5.88wt%、葛根：5.15wt%、亜鉛酵母：14.71wt%及びクロム酵母：5.88wt%を含有することを特徴とする血糖降下を効果に有する組成物である。

【0013】中医における消渴症は、主に「燥熱内盛、津液不足」によるものと考えている。すなわち体内の熱が上がり、水分の不足を引き起こす病気である。「滋陰生津、清熱益氣」を治療の原則とし、体内の熱を冷まし、水分の補充、エネルギーの補給が主要となっている。このことから糖代謝を含み、体全体の異状を是正することにポイントをおいて治療にあたっている。

【0014】一方西洋医においては、糖尿病の病態指標にFBS（空腹時血糖値）、

【0015】

【外1】

HbA1c

（以下、外1をHbA1cで代用する）、インスリン、1.5AGにおいて、薬物治療、残存β細胞を刺激してインスリンの分泌を促す、インスリン高血糖の分泌を抑制する、糖代謝の過程に影響を与える等の治療を行なっている。その目的はいずれも血糖を下げるか、コントロールするものである。ランゲルハンス島の機能不足を根本的に解決するものではない。

【0016】そこで青錢柳を主成分とする柳糖仙の基礎的薬理試験である空腹時血糖と耐糖試験を施行し、その結果を表1、表2、図1、図2に示した。

【0017】アロキサン糖尿病ラットの空腹時血糖に対する影響は、表1、図1の如く、柳糖仙を投与したラットの空腹時血糖は顕著に降下しており、しかもその作用は中医の糖尿病の治療薬（消渴丸）より強く明らかにちがいがみられた。

【0018】また、アロキサン糖尿病ラットにおける耐糖試験の結果は表2、図2の如くである。柳糖仙はアロキサン糖尿病ラットの耐糖能を明らかに増強し、薬物投与群の血糖値が明らかにモデル対照群より低くなっている。柳糖仙の血糖降下作用は消喝丸よりも強く、ちがいが見られる。

【0019】(用語の説明)

HbA1c: 糖化ヘモグロビンとも呼ばれる。赤血球にあるヘモグロビンが血中のブドウ糖と酵素を介さないで結合したもので、成人のヘモグロビンの大部分を占め、血糖の変化に最も敏感に反応する。採血の2カ月前からの平均血糖を表す。

【0020】1.5AG (アンヒドログルシトール): ブドウ糖によく似たポリオールの一つ。血中にブドウ糖が多くなると糖と同様再吸収が妨げられ尿中に排泄される量が多くなる。この指標で3~4日前からの血糖値の平均がわかる。

【0021】アロキサン糖尿病: 実験的糖尿病とされるもので、ラットで最も多く作製される。アロキサンが選択的に膵臓のランゲルハンス島のβ細胞を破壊し、インスリン生産を停止させる結果として起こる。

【0022】

【発明の実施の形態】本発明は上記知見に基づくもので、青銭柳を主成分とすることを特徴とする。柳糖仙は、青銭柳の葉をはじめ山薬、地黄、黄耆などを粉碎、混合して蒸留水にて沸騰し、濃縮して水溶液とした。青銭柳を主成分とする柳糖仙を服用することにより、上記したように糖尿病ラットのランゲルハンス島の組織の改善がみられ、特に空腹時血糖及び耐糖試験では血糖降下が顕著であった。以下動物実験の結果を示す。

〈血糖降下と耐糖能力(糖負荷試験)に対する実験〉 (方法)

1. 試料

- (i) 消喝丸(広州中薬一厥ロット番号94020181Q18)
- (ii) アロキサン(シグマ公司ロット番号110H3367)
- (iii) ブドウ糖オキシダーゼ法測定試料(南昌百特生物新技術実業公司ロット番号940402)

2. 大型ラットの糖尿病モデル作製と群分け

Wistar系雄性ラット(180±15g、江西省医学実験動物センター提供)に、アロキサン60mg/kgをi.p.投与し72hr後に尾静脈より採血し、空腹時血糖を測定した。血糖値13.88mmol/l以上のラットを選び実験に用いた。適合した30匹の糖尿病ラットを3群に分け、各群10匹(群の平均血糖値の差は0.56mmol/l以下)を、糖尿病モデル対照群、消喝丸群(1g/kg)、柳糖仙群(1g/kg)とした。また体重の同じ正常なWistar系雄性ラットをとり生理食塩水対照群とした。すべてのラットに毎日1回1ml/100gの薬物、柳糖仙、生理食塩水を4週間連続p.o.投与した。

3. 検査指標

ラットの空腹時血糖を毎週1回測定した。測定値は12hrを絶食とし、尾静脈から採血し、酸素法で血清ブドウ糖値を測定した。薬物の最終投与の後、耐糖試験を行なった。即ちまず最初に空腹時血糖を測定し、投与前の血糖値とした。そしてブドウ糖2g/kgをi.p.投与し、別に薬を与え、0.5、1、2hr後に尾静脈から採血し血糖値を測定した。最後に致死せしめ速やかに解剖し、膵臓を摘出し、25ml/1のホルマリンで固定した。膵臓をパラフィン切片とし、HE染色を施し、顕微鏡でランゲルハンス島の変化状況を観察した。

【0023】病理組織検査では、膵臓標本の切片を顕微鏡でみると、モデル対照群ラットのランゲルハンス島の境界は不明瞭で、細胞の配列は不整でぼやけて見え、一部細胞核の染色は不鮮明で、深く染まり、核が固く濃縮していた。しかし柳糖仙投与群のラットのランゲルハンス島の組織は、正常ラットのランゲルハンス島の組織と似ており、境界が明瞭で核も明確で、細胞の配列も整っており、血凹も豊富であった。このことから柳糖仙を投与したアロキサン糖尿病ラットのランゲルハンス島の組織は徐々に回復、改善していることがわかった。

〈臨床経過観察試験〉

1. 江西医学院第一附属医院、江西省中医学院、南昌市第二病院、上海市第一人民医院、華西医科大学附属第一医院、北京西苑医院の六つの病院で対照研究を実施した結果、283例のインスリン非依存型糖尿病患者に効果と安全性が確かめられた。

【0024】その結果、治療後の空腹時血糖は、食後2時間および24時間の尿糖の明らかな下降と症状の改善がみられ、コレステロールやグリセロールが下降していた。しかも副作用は見られなかった。

【0025】2. 山王病院総合内科(東京・赤坂)において柳糖仙の臨床試験を施行した。その経過と観察結果は次の通りである。

【0026】5例の被験者の血糖に関連の深い指標の変化をグラフに示した。(図3~6)空腹時血糖値は1例(K. C.)を除いて徐々に減少し、24週後までには投与開始前に比べ、それぞれ24~99mg/dlの減少を示した。HbA1cも同様の傾向を示し、4例ではいずれも時間の経過とともに減少した。血糖値もHbA1cも減少しなかった1例(K. C.)は、血糖値では変化はなく、HbA1cも一時的に減少したが16週以降は元に戻った。これに対して1.5AGは4週後から増加し続けた。しかし、4週後から減少する例(H. O.)があった。またインスリンはいずれの例においても増加し続けた。

【0027】その他、尿検査、血液検査の指標ではGP T、γ-GTPなどの減少が散見されたが、いずれの例においても肝機能検査値の上昇はまったく見られなかった。

【0028】以上の結果に基づき、それぞれの結果を表にまとめた(表3)。

50 【0029】柳糖仙を投与した5例では、全例が有効

で、特にうち3例においては顕著な効果がみられた。血糖値、HbA1c値ともに低下しなかった1例(K. C.) はまったく食事療法のできない症例であった。また副作用

*用はいずれの例においてもまったくみられなかった。

【0030】

【表1】

表1. 柳糖仙のアロキサン糖尿病ラットにおける空腹時血糖に対する影響 (n=10×±s)

群	投与前	投与後			
	(mmol/L)	1週	2週	3週	4週
生理食塩水	5.18±0.52	5.24±0.52	5.21±0.54	5.17±0.51	5.18±0.56
モデル群	20.36±2.21	19.89±2.08	20.18±1.83	20.09±1.96	19.77±2.03
消渴丸群 (1g/kg)	20.14±2.31	18.76±1.96	17.04±1.82	15.63±1.68	14.07±1.46
柳糖仙群 (1g/kg)	20.13±2.29	18.10±1.89	14.67±1.67	12.96±1.47	11.36±1.36

対照群との比較 p<0.01

【0031】

※ ※【表2】

表2. 柳糖仙のアロキサン糖尿病ラットにおける耐糖試験 (n=10×±s)

群	血糖値 (mm/L)			
	0時間	0.5時間	1時間	2時間
生理食塩水	5.18±0.56	10.83±1.26	7.24±0.73	5.26±0.61
モデル群	19.77±2.03	36.64±3.84	39.63±4.08	39.41±4.41
消渴丸群 (1g/kg)	14.07±1.45	26.35±2.87	22.47±2.67	19.58±2.43
柳糖仙群 (1g/kg)	11.36±1.36	19.16±2.37	16.75±2.32	11.66±2.27

対照群との比較 p<0.01

【0032】

★ ★【表3】

表3. 【柳糖仙効果判定】

被験者	年齢	性別		効果			副作用		総合判定				
				コントロール			あり	なし	著効	有効	有効や	不変	
				不良	良好	不良							
H.O.	61	M	血糖値		○								
			尿糖値		○			○		○			
			腎機能		○								
K.C.	61	M	血糖値			○							
			尿糖値		○			○				○	
			腎機能		○								
S.T.	70	M	血糖値	○									
			尿糖値	○				○	○				
			腎機能	○									
F.S.	59	F	血糖値	○									
			尿糖値	○				○	○				
			腎機能	○									
T.S.	60	F	血糖値	○									
			尿糖値	○				○	○				
			腎機能	○									

【0033】

【発明の効果】本発明によれば、血糖降下作用の高い組成物が得られた。

【図面の簡単な説明】

【図1】青錢柳を主成分とする柳糖仙の空腹時血糖に対する試験結果を示すグラフ。

【図2】青錢柳を主成分とする柳糖仙の耐糖能力(糖負荷試験)に対する試験結果を示すグラフ。

【図3】青錢柳を主成分とする柳糖仙を山王病院総合内科(東京・赤坂)において、5例の被験者に投与せしめ空腹時血糖を観察し、その変化を示したグラフ。

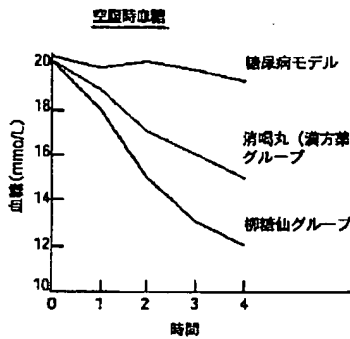
【図4】青錢柳を主成分とする柳糖仙を山王病院総合内科(東京・赤坂)において、5例の被験者に投与せしめ*

* HbA1cを観察し、その変化を示したグラフ。

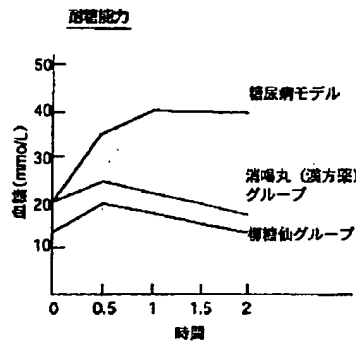
【図5】青錢柳を主成分とする柳糖仙を山王病院総合内科(東京・赤坂)において、5例の被験者に投与せしめ1.5AGを観察し、その変化を示したグラフ。

【図6】青錢柳を主成分とする柳糖仙を山王病院総合内科(東京・赤坂)において、5例の被験者に投与せしめインスリンを観察し、その変化を示したグラフ。

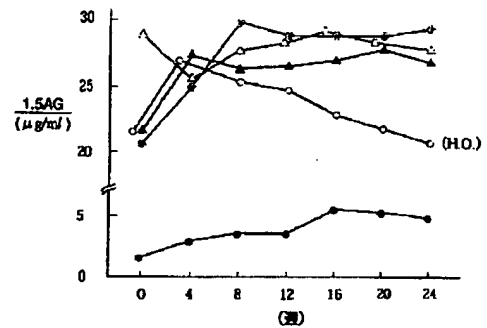
【図1】



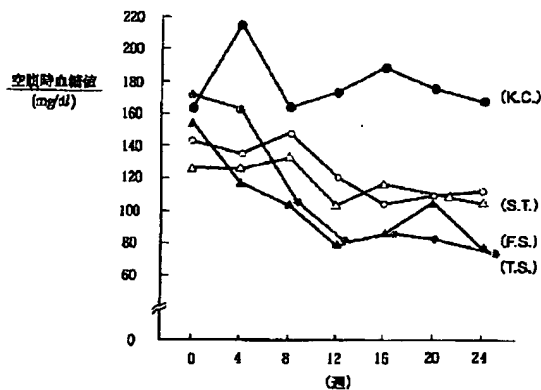
【図2】



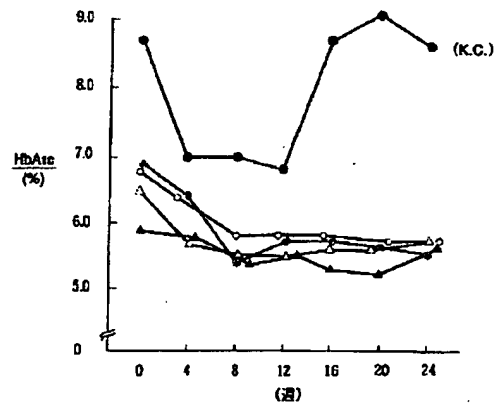
【図5】



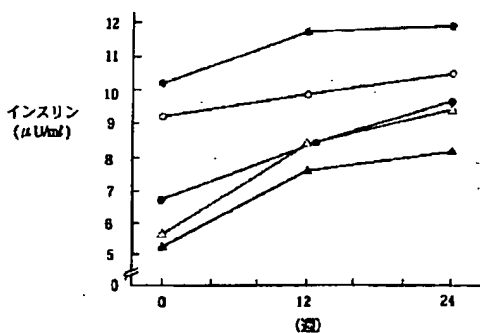
【図3】



【図4】



【図6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	タームコード(参考)
A 2 3 L	1/30	A 2 3 L	1/30 Z A
A 6 1 K	35/64	A 6 1 K	35/64
	35/72		35/72
A 6 1 P	3/10	A 6 1 P	3/10

(72)発明者 青木 晋也
神奈川県川崎市川崎区中瀬2丁目7番8

F ターム(参考) 4B018 MD48 MD61 MD76 MD81 ME03
4C087 AA01 AA02 BB21 BC11 MA02
MA52 NA05 ZC35 ZC75
4C088 AB12 AB37 AB59 AB84 AB85
AC01 MA07 MA52 ZC35 ZC75